

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problems Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE  
Bureau international



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

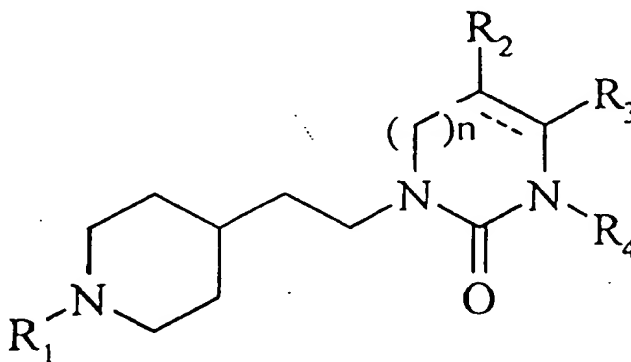
(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> : <b>C07D 405/14, A61K 31/445, 31/50, 31/55</b>		<b>A1</b>	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 97/28157</b>
			(43) Date de publication internationale: <b>7 août 1997 (07.08.97)</b>
(21) Numéro de la demande internationale: <b>PCT/FR97/00179</b>		(81) Etats désignés: AU, BR, CA, CN, JP, KR, MX, NZ, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Date de dépôt international: <b>30 janvier 1997 (30.01.97)</b>			
(30) Données relatives à la priorité: <b>96/01220 1er février 1996 (01.02.96) FR</b>		Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>	
(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): <b>PIERRE FABRE MEDICAMENT [FR/FR]; 45, place Abel-Gance, F-92100 Boulogne-Billancourt (FR).</b>			
(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): <b>VIDALUC, Jean-Louis [FR/FR]; Lieu-dit "Jean-Petit", F-81100 Castres (FR). IMBERT, Thierry [FR/FR]; 16, route de Saix, F-81290 Viviers-les-Montagnes (FR). MARIEN, Marc [FR/FR]; 7, rue Emmanuel-de-Martonne, F-81100 Castres (FR). BRILEY, Michael [FR/FR]; Les Grèzes, La Verdanié, F-81100 Castres (FR).</b>			
(74) Mandataires: <b>MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).</b>			

(54) Title: NOVEL PIPERIDINE DERIVATIVES 4-SUBSTITUTED BY AN IMIDAZOLIDIN-2-ON-1-YL-ETHYL, TETRAHYDOPYRIMIDIN-2-ON-1-YL-ETHYL AND 1,3-DIAZEPIN-2-ON-1-YL-ETHYL GROUP, AND USE THEREOF AS  $\alpha_2$ -ADRENERGIC RECEPTOR ANTAGONISTS

(54) Titre: NOUVEAUX DERIVES DE LA PIPERIDINE SUBSTITUES EN POSITION 4 PAR UN GROUPE IMIDAZOLIDIN-2-ON-1-YL-ETHYL, TETRAHYDOPYRIMIDIN-2-ON-1-YL-ETHYL, ET 1,3-DIA-ZEPIN-2-ON-1-YL-ETHYL, ET LEURS APPLICATIONS COMME ANTAGONISTES DES RECEPTEURS ALPHA-2 ADRENERGIQUES

(57) Abstract

Novel cyclic urea derivatives of 4-ethyl piperidine having general formula 1, wherein  $R_1$  is a (1,4-benzodioxan-2-yl)methyl group, a (2-H)-benzopyrane-3-yl methyl group or a 4-(chromanone-2-yl)methyl group;  $R_4$  is a hydrogen atom, a  $C_{1-4}$  alkyl chain or an optionally substituted aryl, heteroaryl, aralkyl or naphthyl ring;  $n$  is 0, 1 or 2; and  $R_2$  and  $R_3$  are either hydrogen atoms or a benzo residue fused to the cyclic urea system; salts thereof and preparation methods therefor, are disclosed. The use of such compounds as a drug, pharmaceutical compositions containing same, and preparation methods therefor, are also disclosed.



1

(57) Abrégé

La présente invention concerne les nouveaux dérivés urées cycliques de 4-éthyl pipéridine répondant à la formule générale 1, où R<sub>1</sub> représente un groupe (1,4-benzodioxan-2-yl)méthyl, un groupe (2-H)-benzopyrane-3-yl méthyl, ou un groupe 4-(chromanone-2-yl)méthyl, R<sub>4</sub> représente soit un atome d'hydrogène, une chaîne alkyl en C<sub>1-4</sub>, un noyau aryl, hétéroaryl, aralkyl, ou naphtyl, éventuellement substitués, n peut prendre les valeurs 0, 1 ou 2, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent, soit des atomes d'hydrogène, soit un reste benzo fusionné avec le système urée cyclique, leurs formes salifiées et leurs procédés de préparation. Elle concerne aussi l'utilisation de ces composés à titre de médicament, et les compositions pharmaceutiques les comprenant, et leurs procédés de préparation.

**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Bésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

**NOUVEAUX DERIVES DE LA PIPERIDINE SUSTITUES EN POSITION 4 PAR UN GROUPE IMIDAZOLIDIN-2-ON-1-YL-ETHYL, TETRAHYDROPYRIMIDIN-2-ON-1-YL-ETHYL, ET 1,3-DIAZEPIN-2-ON-1-YL-ETHYL, ET LEURS APPLICATIONS COMME ANTAGONISTES DES RECEPTEURS ALPHA.2 ADRENERGIQUES.**

La présente invention concerne les nouveaux dérivés urées cycliques de 4-éthyl  
5 pipéridine et leurs procédés de préparation. Elle concerne aussi l'utilisation de ces  
composés à titre de médicament, ainsi que pour la préparation d'un médicament utilisé  
comme agent antagoniste des récepteurs  $\alpha_2$  adrénergiques, et destiné à traiter différentes  
pathologies telles que les maladies neurodégénératives, comme les maladies de Parkinson  
ou d'Alzheimer, la dépression, les déficits de l'attention, les désordres dûs à l'hyperactivité,  
10 les dysfonctionnements sexuels masculins, les troubles ischémiques myocardiques ou  
cérébraux, les attaques cérébrales, les myopathies périphériques.

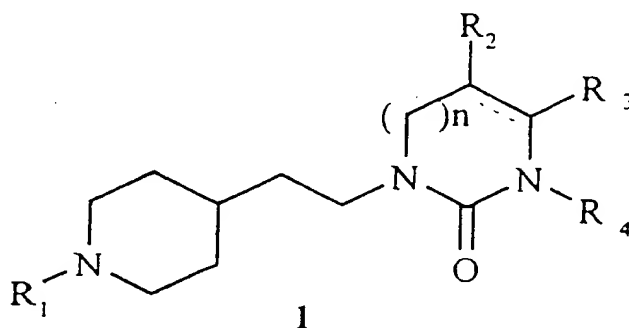
Il a été montré (Mavridis, Neuroscience 41, 507, 1991) que le locus coeruleus  
jouait un rôle prépondérant dans la récupération des fonctions dopaminergiques altérées  
par administration de MPTP chez le singe. Sa destruction entraînait une réduction de la  
15 récupération. Par ailleurs, des composés ayant une action  $\alpha_2$  antagoniste sont montrés  
comme réduisant les symptômes parkinsoniens chez le singe (Colpaert, Brain Res. Bull.,  
26, 627, 1991) ou chez le rat (Colpaert, Neuropharmacology, 26, 1431, 1987) par élévation  
de la libération de dopamine (Marien, M., Noradrenergic mechanisms in P.D., p.139, 1994,  
CRC Press, Boca Raton ; Marien, M., Colpaert, F. Effect of (+)-efaroxan on mouse striatal  
20 dopamine metabolism in vivo. DOPAMINE 94-Satellite Meeting of the XIIth Int. Congr.  
Pharmacology. Quebec City, Canada, July 20-24, 1994). De plus, un  $\alpha_2$  antagoniste,  
l'Idazoxan, est montré comme ayant une action bénéfique sur les effets délétères de  
l'ischémie cérébrale (Gustafson, Exp. Brain Res., 86, 555, 1991 et J. Cereb. Blood Flow  
Metab., 1990, 10, 885) ainsi que dans la paralysie supranucléaire progressive, maladie  
25 neurodégénérative (Ghika, Neurology, 41, 986, 1991).

Ainsi, une substance activant le système noradrénergique peut avoir la propriété de  
s'opposer à la progression de la dégénérescence des neurones en réactivant les systèmes de  
différentes localisations et, donc, être utile dans les cas de maladies neurodégénératives,  
des ischémies, de la dépression.

Certains composés permettent de répondre au problème comme, par exemple, les composés décrits dans les demandes de brevet EP-0 486 385, GB-2 244 431, WO 93/13074, EP-0 199 400, WO 94/00841 et WO 94/00715.

Les composés de la présente invention se différencient de l'art antérieur par le fait qu'ils possèdent un motif urée cyclique, de type imidazolidinone, tétrahydropyrimidinone, quinazolinone, benzodiazépinone, benzimidazolone, qui est liée par un enchaînement à 2 carbones en position 4 de la pipéridine.

La présente invention concerne donc de nouveaux composés de structure urée cyclique de 4-éthyl pipéridine, à activité  $\alpha_2$  antagoniste, répondant à la formule générale 1



dans laquelle  $R_1$  représente un reste 1,4-benzodioxane-2-yl méthyl, (2-H)-benzopyrane-3-yl méthyl, 4-chromanone-2-yl méthyl,

$R_2$  et  $R_3$  représentent soit des atomes d'hydrogène, soit constituent un cycle benzénique fusionné avec le système urée cyclique.

$R_4$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle en  $C_{1-4}$ , un radical aryle, hétéroaryle, aralkyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants tels que des halogènes, ou alkyles ou alkoxy,

$n$  peut prendre les valeurs 0, 1 ou 2,

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

De manière préférentielle, le groupe  $R_1$  est un groupement 1,4-benzodioxane-2-yl méthyl ou (2-H)-benzopyrane-3-yl méthyl,  $n = 0$  ou 1,  $R_4$  est un atome d'hydrogène, un noyau aromatique ou hétéroaromatique éventuellement substitué par un ou plusieurs Cl,  $OCH_3$ ,  $OC_2H_5$ ,  $CH_3$  une chaîne phénéthyle,  $R_2$  et  $R_3$  sont des atomes d'hydrogène et correspondent aux composés suivants :

1-[2-[1-(1,4-Benzodioxan-2-yl)méthyl-4-pipéridinyl]éthyl]-3-phényl-tétrahydro-pyrimidin-2-one (Composé N° 1)

- 1-[2-[1-(1,4-Benzodioxan-2-yl)méthyl-4-pipéridinyl]éthyl]-3-phényl-imidazolidin-2-one  
(Composé N° 2)
- 1-[2-[1-(1,4-Benzodioxan-2-yl)méthyl-4-pipéridinyl]éthyl]-imidazolidin-2-one (Composé  
N° 4)
- 5 1-[2-[1-(1,4-Benzodioxan-2-yl)méthyl-4-pipéridinyl]éthyl]-3-méthyl-imidazolidin-2-one  
(Composé N° 5)
- 1-[2-[1-(1,4-Benzodioxan-2-yl)méthyl-4-pipéridinyl]éthyl]-3-(2-phényl)éthyl-  
imidazolidin-2-one (Composé N° 6)
- 1-[2-[1-(1,4-Benzodioxan-2-yl)méthyl-4-pipéridinyl]éthyl]-3-(4-fluoro)phényl-  
10 imidazolidin-2-one (Composé N° 7)
- 1-[2-[1-(1,4-Benzodioxan-2-yl)méthyl-4-pipéridinyl]éthyl]-3-(4-pyridyl)-imidazolidin-2-  
one (Composé N° 9)
- 1-[2-[1-(1,4-Benzodioxan-2-yl)méthyl-4-pipéridinyl]éthyl]-3-(2,6-diméthoxy)phényl-  
imidazolidin-2-one (Composé N° 10)
- 15 1-[2-[1-(1,4-Benzodioxan-2-yl)méthyl-4-pipéridinyl]éthyl]-3-(2,6-diéthoxy)phényl-  
imidazolidin-2-one (Composé N° 11)
- 1-[2-[1-(1,4-Benzodioxan-2-yl)méthyl-4-pipéridinyl]éthyl]-3-(2,6-diméthyl)phényl-  
imidazolidin-2-one (Composé N° 12)
- 1-[2-[1-(1,4-Benzodioxan-2-yl)méthyl-4-pipéridinyl]éthyl]-3-(2,6-dichloro)phényl-  
20 imidazolidin-2-one (Composé N° 13)
- 1-[2-[1-(1,4-Benzodioxan-2-yl)méthyl-4-pipéridinyl]éthyl]-3-(2,4,6-triméthoxy)phényl-  
imidazolidin-2-one (Composé N° 15)
- 1-[2-[1-(1,4-Benzodioxan-2-yl)méthyl-4-pipéridinyl]éthyl]-3-éthyl-1,3-dihydro-(2H)-  
benzimidazol-2-one (Composé N° 16)
- 25 3-[2-[1-(2H-1-Benzodioxan-2-yl)méthyl-4-pipéridinyl]éthyl]-1,3,4,5-tétrahydro-2H-1,3-  
benzodiazépin-2-one (Composé N° 17)
- 3-[2-[1-(2H-1-Benzodioxan-2-yl)méthyl-4-pipéridinyl]éthyl]-1,3-dihydro-2H-quinazolin-  
2-one (Composé N° 18)
- 1-[2-[1-(2H-1-Benzopyran-3-yl)méthyl-4-pipéridinyl]éthyl]-3-phényl-imidazolidin-2-one  
30 (Composé N° 19)

La présente invention concerne également leurs isomères optiques, leurs formes salifiées et leurs procédés de préparation.

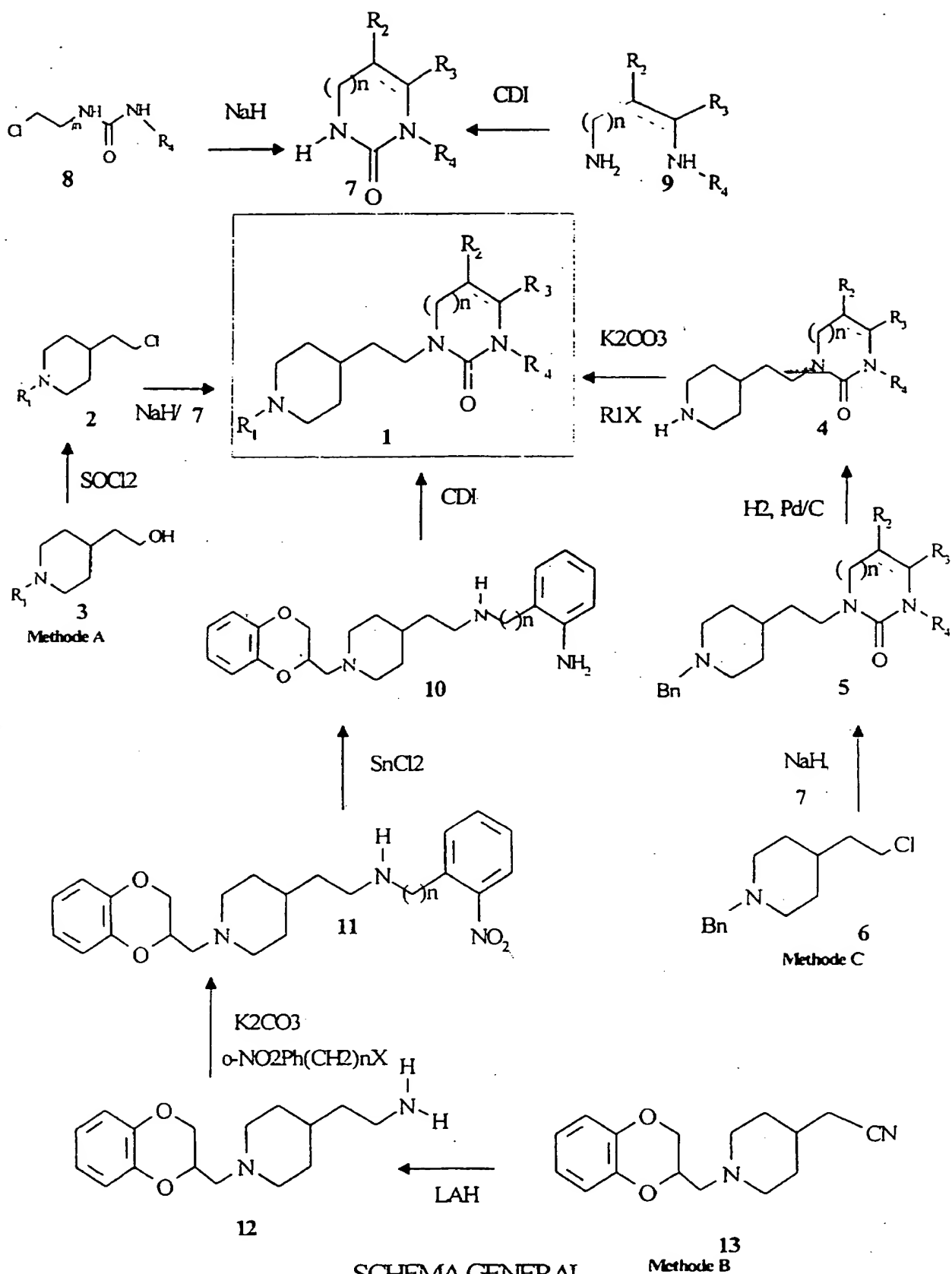
Par alkyle, on entend de préférence des radicaux alkyles linéaires ou ramifiés en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en particulier les radicaux méthyle, éthyle, n-propyle, i-propyle, n-butyle, i-butyle et t-butyle.

Par aryle, on entend de préférence les radicaux phényle ou naphthyle.

Par hétéroaryle, on entend de préférence les radicaux hétéroaromatiques présentant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre, en particulier les radicaux hétéroaromatiques comprenant 5 ou 6 atomes, tels que les radicaux azoles, pyridyles ou pipéridyles.

Les composés de l'invention de formule générale 1, peuvent être préparés selon le schéma général suivant :





Dans la méthode A, utilisée de préférence dans le cas où  $R_1$  est le groupe "(1,4-benzodioxan-2-yl)méthyl" (groupe "A") et où les urées cycliques sont de type 2-imidazolidinones ou de type tétrahydro-2(1H)-pyrimidinones, les composés 1 de l'invention sont obtenus grâce à une N-alkylation des cyclourées 7 par le dérivé chloré 2 en milieu basique fort (ex. NaH).

L'intermédiaire 2 peut être obtenu par des voies classiques comme la chloration par le chlorure de thionyle ( $\text{SOCl}_2$ ) de l'alcool précurseur 3 issu de la N-alkylation sélective de la 4-(2-hydroxyéthyl)pipéridine par le 2-(bromométhyl)-1,4-benzodioxanne en milieu carbonaté (ex.  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) dans des solvants comme l'acétone ou l'acétonitrile.

Dans la méthode B, utilisée dans le cas où  $R_1$  est le groupe "(1,4-benzodioxan-2-yl)méthyl" (groupe "A") et où les cyclourées sont de type 3,4-dihydro-2(1H)-quinazolinones ou de type 1,3,4,5-tétrahydro-2H-1,3-benzodiazépin-2-ones, les composés 1 de l'invention sont synthétisés par cyclisation terminale des triamines 10 par action d'agents "carbonylants" comme le phosgène (ou ses dérivés diphosgène ou triphosgène), le carbonate d'éthyle, ou par le carbonyldiimidazole (CDI).

Les triamines 10 sont obtenues par réduction standard de leurs précurseurs nitrés 11, eux-mêmes préparés par N-alkylation de l'amine primaire 12 par les tosylates de 2-nitroaryl- $\omega$ -alkanols. La diamine 12 est synthétisée par réduction au  $\text{LiAlH}_4$  du nitrile précurseur 13 obtenu à partir de la 4-cyanométhylpipéridine (voir J.L. Vidaluc et coll. J. Med. Chem. 1994, 37(5), 689-95).

Dans la méthode C, utilisée de préférence dans le cas où  $R_1$  est le groupe "(2H-1-benzopyran-3-yl)méthyl" (groupe "B") ou le groupe "(2,3-dihydro-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl)méthyl" (groupe "C"), les composés 1 de l'invention sont synthétisés en utilisant une N-alkylation terminale des intermédiaires 4 par des dérivés activés, en particulier halogénés, de type  $\text{R}_1\text{X}$  (où  $\text{R}_1$  est B ou C) en milieu carbonaté dans des solvants usuels comme l'acétone ou l'acétonitrile.

Les intermédiaires 4 sont obtenus par une N-débenzylation des précurseurs 5 en utilisant des conditions classiques comme l'hydrogénation catalysée par le charbon au palladium ou le chloroformiate de 1-chloroéthyle (voir R.A. Olofson et J.P. Senet dans J. Org. Chem. 1984, 49(11), 2081-2). Le dérivé chloré 6 est préparé, à partir de l'alcool

précurseur, selon le procédé utilisé par H. Sugimoto et coll. dans J. Med. Chem. 1992, 35(24), 4542-8).

Les cyclourées 7 sont préparées en utilisant des voies classiques comme par exemple,

- 5 1) dans le cas des imidazolidinones et tétrahydropyrimidinones, la cyclisation d'aminoalkylcarbamates par l'action de bromure d'éthylmagnésium (voir A. Basha dans Tetrahedron Lett. 1988, 29(21), 2525-6),

ou la cyclisation de N-w-haloalkyl-N'-arylurées par l'action de bases fortes comme NaH/THF ou tBuOK/ tBuOH comme il a été rapporté par D.J. Cram et coll.

- 10 (J. Am. Chem. Soc. 1984, 106, 7150-67).

- 2) dans le cas des quinazolinones et 1,3,4,5-tétrahydro-2H-1,3-benzodiazépin-2-ones par action d'agents "carbonylants", phosgène (ou ses dérivés diphosgène ou triphosgène), carbonyldiimidazole (CDI) ou les carbonates d'éthyle ou de N,N'-disuccinimide, sur des diamines de type 9 dans des solvants tels que l'acétonitrile (voir K. Takeda et coll. Synth. Comm. 1982, 12, 213).

Les intermédiaires halogénés de type R1X ont été préparés selon des procédés rapportés par G. Mouysset et coll., respectivement dans Eur. J. Med. Chem. 1987, 22, 539-44 pour R1 = B et dans Eur. J. Med. Chem. 1988, 23, 199-202 pour R1 = C.

- 20 Les spectres RMN et IR ainsi que les analyses élémentaires confirment la structure des composés obtenus selon l'invention.

### Partie expérimentale

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois en limiter la portée.

#### Méthode A

##### Exemple 1

- 25 1-[2-[1-(1,4-Benzodioxan-2-yl)méthyl-4-pipéridinyl]éthyl]-3-phényl-tétrahydro-pyrimidin-2-one (Composé N° 1)

(R1 = A, n = 1, R2 = R3 = H, R4 = Ph)

Stade 1 : 1-[(1,4-Benzodioxan-2-yl)méthyl]-4-pipéridineéthanol (3)

- 30 Une suspension contenant 9,8 g (75,9 mmoles) de 4-(2-hydroxyéthyl)pipéridine, 10 g (72,3 mmoles) de carbonate de potassium finement broyé et 12 g (72,3 mmoles) d'iodure de potassium dans 100 ml d'acétonitrile est portée sous agitation à température ambiante.

Une solution de 16,5 g (72,3 mmoles) de 2-bromométhyl-1,4-benzodioxanne dans 20 ml d'acétonitrile est introduite goutte à goutte et le milieu est porté au reflux pendant 6 h. Après refroidissement, les insolubles sont filtrés et le filtrat est évaporé à sec. Le résidu huileux est repris par le dichlorométhane et lavé à l'eau puis à la saumure. La phase organique résiduelle est séchée et évaporée pour donner une huile orangée qui est purifiée par chromatographie sur gel de silice éluee par le mélange dichlorométhane-méthanol (95/5, puis 90/10). On obtient, après évaporation des fractions concernées, 13,9 g (69 %) d'une huile jaune-orangée qui est suffisamment pure pour être utilisée directement au stade 2.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1,18-1,70 (M, 8H), 2,00-2,18 (qd, 2H), 2,48-2,69 (qd, 2H), 2,84-3,01 (dd, 2H), 3,62-3,71 (m, 2H), 3,90-4,00 (dd, 1H), 4,24-4,35 (m, 2H), 6,78-6,89 (M, 4H).

*Stade 2 : 1-[(1,4-Benzodioxan-2-yl)méthyl]-4-(2-chloroéthyl)pipéridine (2)*

A une solution de 10,5 g (37,8 mmoles) de 1-[(1,4-benzodioxan-2-yl)méthyl]-4-pipéridineéthanol, précédemment obtenu, dans 100 ml de dichlorométhane sont ajoutés 7 ml (96,0 mmoles) de chlorure de thionyle sous agitation à 0°C. Le milieu est abandonné sous agitation avec retour à température ambiante, puis porté au reflux pendant 4 h. Après refroidissement, le solvant est évaporé pour laisser un résidu cristallin qui est repris par l'éther éthylique. On obtient, après filtration et séchage, 10,6 g (94 %) de cristaux blanc cassé (P.F : 174-6°C).

*Stade 3 : 1-[2-[1-(1,4-Benzodioxan-2-yl)méthyl]-4-pipéridinyl]éthyl]-3-phényl-tétrahydropyrimidin-2-one (Composé N° 1)*

Formule I (R1 = A, n=1, R2 = R3 = H, R4 = Ph)

A une suspension de 0,18 g (3,8 mmoles) de NaH (en suspension à 50 % dans de l'huile minérale et préalablement lavé avec de l'éther de pétrole) dans 2 ml de diméthylacétamide (DMAC) est introduite une solution de 0,70 g (4,0 mmoles) de 1-phényl-tétrahydro-2(1H)-pyrimidinone en solution dans 1 ml de DMAC. Après agitation à température ambiante pendant 30 mn, on ajoute une solution de 1 g (3,8 mmoles) de 1-[(1,4-benzodioxan-2-yl)méthyl]-4-(2-chloroéthyl)pipéridine (après alcalinisation du chlorhydrate obtenu au stade 2) dans 2 ml DMAC, puis le milieu est chauffé à 100°C pendant 4 h. Après refroidissement, le brut réactionnel est versé dans un mélange eau-glace

et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau puis à la saumure, séchée au sulfate de sodium anhydre, et évaporée pour donner des cristaux blancs qui sont repris par l'éther isopropylique. On obtient finalement 0,72 g (43 %) de cristaux purs fondant à 129-30°C.

- 5  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1,28-2,10 (M, 11H), 2,47-2,69 (M, 2H), 2,83-3,00 (M, 2H), 3,34-3,45 (M, 4H), 3,65-3,71 (t, 2H), 3,90-4,00 (m, 1H), 4,27-4,32 (M, 2H), 6,78-6,85 (M, 4H), 7,12-7,32 (M, 5H).

Analyses élémentaires pour  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3$

Théor. C (71,70), H (7,64), N (9,65) ; Expl. C (71,45), H (7,68), N (9,66).

- 10 Par la même suite de réactions que dans le cas de l'Exemple 1 au stade 3, et en utilisant les imidazolidin-2-ones appropriées à la place de la 1-phényl-tétrahydro-2(1H)-pyrimidinone, on obtient les composés suivants :

#### Exemple 2

1-[2-[1-(1,4-Benzodioxan-2-yl)méthyl-4-pipéridinyl]éthyl]-3-phényl-imidazolidin-2-one

- 15 (Composé N° 2)

( $\text{R}_1 = \text{A}$ ,  $n = 0$ ,  $\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}$ ,  $\text{R}_4 = \text{Ph}$ )

Formule 1 ( $\text{R}_1 = \text{A}$ ,  $n = 0$ ,  $\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}$ ,  $\text{R}_4 = \text{Ph}$ )

P.F. : 155-6°C (Fumarate)

Analyses élémentaires pour  $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_7$

- 20 Théor. C (64,79), H (6,56), N (7,82) ; Expl. C (64,71), H (6,53), N (7,77).

#### Exemple 3

1-[2-[1-(1,4-Benzodioxan-2-yl)méthyl-4-pipéridinyl]éthyl]-3-(phénylméthyl)-imidazolidin-2-one (Composé N° 3)

Formule 1 ( $\text{R}_1 = \text{A}$ ,  $n = 0$ ,  $\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}$ ,  $\text{R}_4 = \text{CH}_2\text{Ph}$ )

- 25 P.F. : 147-8°C (Oxalate)

Analyses élémentaires pour  $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_7$

Théor. C (63,98), H (6,71), N (7,99) ; Expl. C (63,47), H (6,64), N (7,82).

#### Exemple 4

1-[2-[1-(1,4-Benzodioxan-2-yl)méthyl-4-pipéridinyl]éthyl]-imidazolidin-2-one (Composé

- 30 N° 4)

Formule 1 ( $\text{R}_1 = \text{A}$ ,  $n = 0$ ,  $\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{H}$ )

P.F. : 188-90°C (Oxalate)

Analyses élémentaires pour  $C_{21}H_{29}N_3O_7$

Théor. C (57,92), H (6,71), N (9,65) ; Expl. C (57,37), H (6,70), N (9,38).

Exemple 5

- 5 1-[2-[1-(1,4-Benzodioxan-2-yl)méthyl-4-pipéridinyl]éthyl]-3-méthyl-imidazolidin-2-one  
(Composé N° 5)

Formule 1 ( $R_1 = A$ ,  $n = 0$ ,  $R_2 = R_3 = H$ ,  $R_4 = Me$ )

P.F. : 173-4°C (Oxalate)

Analyses élémentaires pour  $C_{22}H_{31}N_3O_7$

- 10 Théor. C (58,78), H (6,95), N (9,35) ; Expl. C (58,46), H (6,88), N (9,17).

Exemple 6

1-[2-[1-(1,4-Benzodioxan-2-yl)méthyl-4-pipéridinyl]éthyl]-3-(2-phényl)éthyl-  
imidazolidin-2-one (Composé N° 6)

Formule 1 ( $R_1 = A$ ,  $n = 0$ ,  $R_2 = R_3 = H$ ,  $R_4 = CH_2CH_2Ph$ )

- 15 P.F. : 179-80°C (Chlorhydrate)

Analyses élémentaires pour  $C_{27}H_{36}ClN_3O_3$

Théor. C (66,72), H (7,46), N (8,65), Cl (7,29) ; Expl. C (66,94), H (7,51), N (8,66), Cl (7,39).

Exemple 7

- 20 1-[2-[1-(1,4-Benzodioxan-2-yl)méthyl-4-pipéridinyl]éthyl]-3-(4-fluoro)phényl-  
imidazolidin-2-one (Composé N° 7)

Formule 1 ( $R_1 = A$ ,  $n = 0$ ,  $R_2 = R_3 = H$ ,  $R_4 = 4-F-Ph$ )

P.F. : 148-50°C (Base)

Analyses élémentaires pour  $C_{25}H_{30}FN_3O_3$

- 25 Théor. C (68,31), H (6,88), N (9,56), ; Expl. C (68,19), H (6,98), N (9,70).

Exemple 8

1-[2-[1-(1,4-Benzodioxan-2-yl)méthyl-4-pipéridinyl]éthyl]-3-(4-trifluorométhoxy) phényl-  
imidazolidin-2-one (Composé N° 8)

Formule 1 ( $R_1 = A$ ,  $n = 0$ ,  $R_2 = R_3 = H$ ,  $R_4 = 4-OCF_3-Ph$ )

- 30 P.F. : 112-3°C (Base)

Analyses élémentaires pour  $C_{26}H_{30}F_3N_3O_4$

Théor. C (61,77), H (5,99), N (8,32) ; Expl. C (61,75), H (6,02), N (8,30).

Exemple 9

1-[2-[1-(1,4-Benzodioxan-2-yl)méthyl-4-pipéridinyl]éthyl]-3-(4-pyridyl)-imidazolidin-2-one (Composé N° 9)

5 Formule 1 (R1 = A, n = 0, R2 = R3 = H, R4 = 4-Pyridyl)

P.F. : 198-200°C (Oxalate)

Analyses élémentaires pour C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 1,5 oxalate, H<sub>2</sub>O

Théor. C (56,34), H (6,08), N (9,73) ; Exp. C (56,26), H (5,86), N (9,53).

Exemple 10

10 1-[2-[1-(1,4-Benzodioxan-2-yl)méthyl-4-pipéridinyl]éthyl]-3-(2,6-diméthoxy)phényl-imidazolidin-2-one (Composé N° 10)

Formule 1 (R1 = A, n = 0, R2 = R3 = H, R4 = 2,6-diOMe-Ph)

P.F. : 108-9°C (Base)

Analyses élémentaires pour C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>

15 Théor. C (67,33), H (7,32), N (8,72) ; Expl. C (67,45), H (7,31), N (8,68).

Exemple 11

1-[2-[1-(1,4-Benzodioxan-2-yl)méthyl-4-pipéridinyl]éthyl]-3-(2,6-diéthoxy)phényl-imidazolidin-2-one (Composé N° 11)

Formule 1 (R1 = A, n = 0, R2 = R3 = H, R4 = 2,6-diOEt-Ph)

20 P.F. : 95-6°C (Base)

Analyses élémentaires pour C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>

Théor. C (68,34), H (7,71), N (8,25) ; Expl. C (68,30), H (7,78), N (8,26).

Exemple 12

25 1-[2-[1-(1,4-Benzodioxan-2-yl)méthyl-4-pipéridinyl]éthyl]-3-(2,6-diméthyl)phényl-imidazolidin-2-one (Composé N° 12)

Formule 1 (R1 = A, n = 0, R2 = R3 = H, R4 = 2,6-diMe-Ph)

P.F. : 141-2°C (Oxalate)

Analyses élémentaires pour C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>, 1/2 H<sub>2</sub>O

Théor. C (63,5), H (6,93), N (7,66) ; Exp. C (63,63), H (6,86), N (7,58).

Exemple 13

1-[2-[1-(1,4-Benzodioxan-2-yl)méthyl-4-pipéridinyl]éthyl]-3-(2,6-dichloro)phényl-imidazolidin-2-one (Composé N° 13)

Formule 1 (R1=A, n=0, R2=R3=H, R4=2,6-diCl-Ph)

5 P.F. : 216-8°C (Chlorhydrate)

Analyses élémentaires pour C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

Théor. C (56,99), H (5,74), N (7,97), Cl (20,18) ; Expl. C (56,51), H (5,70), N (7,84), Cl (19,83).

Exemple 14

10 1-[2-[1-(1,4-Benzodioxan-2-yl)méthyl-4-pipéridinyl]éthyl]-3-(2,6-diisopropyl)phényl-imidazolidin-2-one (Composé N° 14)

Formule 1 (R1 = A, n = 0, R2 = R3 = H, R4 = 2,6-diPr-Ph)

P.F. : 138-40°C (Base)

Analyses élémentaires pour C<sub>31</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

15 Théor. C (73,63), H (8,57), N (8,31) ; Expl. C (73,54), H (8,64), N (8,33).

Exemple 15

1-[2-[1-(1,4-Benzodioxan-2-yl)méthyl-4-pipéridinyl]éthyl]-3-(2,4,6-triméthoxy)phényl-imidazolidin-2-one (Composé N° 15)

Formule 1 (R1 = A, n = 0, R2 = R3 = H, R4 = 2,4,6-triOMe-Ph)

20 P.F. : 110-2°C (Base)

Analyses élémentaires pour C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>

Théor. C (65,73), H (7,29), N (8,21) ; Expl. C (65,01), H (7,23), N (8,38).

Exemple 16

25 1-[2-[1-(1,4-Benzodioxan-2-yl)méthyl-4-pipéridinyl]éthyl]-3-éthyl-1,3-dihydro-(2H)-benzimidazol-2-one (Composé N° 16)

Formule 1 (R1 = A, n = 0, R2, R3 = benzo, R4 = Et)

P.F. : 142-3°C (Oxalate)

Analyses élémentaires pour C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>

Théor. C (63,39), H (6,50), N (8,21) ; Expl. C (63,00), H (6,44), N (8,12).



**Méthode B****Exemple 17**

3-[2-[1-(2H-1-Benzodioxan-2-yl)méthyl-4-pipéridinyl]éthyl]-1,3,4,5-tétrahydro-2H-1,3-benzodiazépin-2-one (Composé N° 17)

5 Formule 1 (R1 = A, n = 2, R2, R3 = benzo, R4 = H)

Stade 1 : 1-[(1,4-Benzodioxan-2-yl)méthyl]-4-pipéridineacétonitrile (13)

Après alcalinisation de 25 g (0,155 mole) de chlorhydrate de 4-pipéridineacétonitrile (obtenu selon R.A. Olofson et J.P. Senet dans J. Org. Chem. 1984, 49(11), 2081-2 et précédemment décrit dans J. Med. Chem. 1994, 37(5), 689-95) par  
10 NaOH 1N sous bain de glace et extraction au dichlorométhane, on obtient une huile. Celle-ci est mise en contact avec 50 g (0,156 mole) de tosylate de 2-hydroxyméthyl-1,4-benzodioxanne et le mélange porté à 140°C pendant 20 h. Le milieu obtenu est traité par une solution de carbonate de sodium et extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau, puis séchée au sulfate de sodium anhydre et évaporée à sec. On obtient une  
15 huile résiduelle marron qui est purifiée par chromatographie sur gel de silice élué par le mélange dichlorométhane-méthanol (98/2). Après évaporation des fractions concernées on obtient 27 g (64 %) d'une huile jaune qui est directement engagée dans l'étape suivante.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1,44-1,85 (M, 5H), 2,05-2,31 (M, 4H), 2,52-2,73 (M, 2H), 2,91-3,05 (M, 2H), 3,93-4,03 (m, 1H), 4,24-4,35 (M, 2H), 6,80-6,91 (M, 4H).

20 Stade 2 : 1-[(1,4-Benzodioxan-2-yl)méthyl]-4-pipéridineéthanamine (12)

A une suspension de 9,3 g (0,24 mole) d'hydruure de lithium et d'aluminium (LiAlH<sub>4</sub>) dans 200 ml de THF anhydre est additionnée une solution de 27 g (0,10 mole) de l'huile obtenue dans le stade précédent dans 100 ml de THF anhydre. Le milieu est porté au reflux pendant 3 h. Après refroidissement, l'excès de LiAlH<sub>4</sub> est détruit par addition lente  
25 d'une solution saturée de sulfate de sodium et le milieu obtenu filtré sur célite. Le filtrat est évaporé pour donner 26,3 g (95 %) d'une huile incolore suffisamment pure pour être utilisée directement au stade suivant.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1,23-1,67 (M, 9H), 1,98-2,16 (M, 2H), 2,47-3,00 (M, 6H), 3,90-4,00 (m, 1H), 4,23-4,33 (M, 2H), 6,78-6,90 (M, 4H).

Stade 3 : 1-[(1,4-Benzodioxan-2-yl)méthyl]-N-[2-(2-nitrophényl)éthyl]-4-pipéridineéthanamine (11)

Dans une solution de 1,7 g (6,15 mmoles) d'amine (obtenue dans le stade 2 précédent) dans 2 ml de diméthylsulfoxyde (DMSO) sous agitation à 140°C, on ajoute  
5 goutte à goutte une solution de 2,0 g (6,22 mmoles) de tosylate de 2-[2-(nitrophényl)]éthanol dans 3 ml de DMSO. La solution brune obtenue est abandonnée sous agitation à 140°C pendant 2 h. Après refroidissement, le milieu est versé dans 20 ml d'un mélange ammoniacque-glace pilée et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée, filtrée et évaporée à sec. L'huile brune résiduelle est purifiée par  
10 chromatographie sur gel de silice élué par le mélange acétate d'éthyle-méthanol (1/1). On obtient finalement 0,5 g (19 %) d'une huile jaune.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1,27-1,67 (M, 9H), 1,99-2,16 (M, 2H), 2,49-2,70 (M, 4H), 2,85-3,12 (M, 5H), 3,92-4,02 (m, 1H), 4,25-4,34 (M, 2H), 6,80-6,91 (M, 4H), 7,27-7,40 (M, 2H), 7,50-7,58 (td, 1H), 7,89-7,94 (d, 1H).

15 Stade 4 : 1-[(1,4-Benzodioxan-2-yl)méthyl]-N-[2-(2-aminophényl)éthyl]-4-pipéridineéthanamine (10)

A une solution de 0,5 g (1,2 mmole) de l'huile (précédemment obtenue au stade 3) dans 20 ml d'éthanol absolu est introduit, par spatulées, 1,35 g (6,0 mmoles) de chlorure stanneux bihydraté. Le milieu est porté à reflux sous agitation pendant 4 h, puis évaporé à  
20 sec. Le résidu est repris par une solution glacée de soude et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, à la saumure, filtrée et évaporée à sec. On obtient 0,4 g (87 %) d'une huile jaune suffisamment pure pour être engagée au stade suivant.

Stade 5 : 3-[2-[1-(2H-1-Benzodioxan-2-yl)méthyl-4-pipéridinyl]éthyl]-1,3,4,5-tétrahydro-2H-1,3-benzodiazépin-2-one (Composé N° 17)

25 A une solution de 0,4 g (1 mmole) de l'huile (obtenue au stade 4 précédent) dans 10 ml d'acetonitrile est additionné 0,2 g (1,2 mmole) de carbonyldiimidazole (CDI) et on porte au reflux pendant 3 h suivi d'une nuit avec retour à température ambiante. Le milieu est évaporé, le résidu repris par du dichlorométhane et la solution organique lavée à l'eau, puis à la saumure, et finalement séchée au sulfate de sodium anhydre. Après évaporation  
30 du dichlorométhane on obtient 0,4 g d'une huile brune qui est purifiée par chromatographie sur gel de silice élué par le mélange dichlorométhane-méthanol (95/5). On obtient, après

évaporation des fractions pures, 0,21 g (50 %) de cristaux beiges qui sont traités par l'acide fumarique dans un mélange éthanol-éther. On obtient 0,2 g de cristaux beiges de fumarate fondant à 188-90°C.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1,10-2,17 (M, 9H), 2,62-2,66 (M, 2H), 2,90-3,06 (M, 2H), 3,26-3,36 (M, 2H), 3,89-3,99 (m, 1H), 4,25-4,36 (M, 4H), 6,60 (s, 2H), 6,73-6,89 (M, 6H), 7,05-7,19 (M, 2H), 9,14 (s, 2H).

Analyses élémentaires pour C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>

Théor. C (64,79), H (6,56), N (7,82) ; Expl. C (64,18), H (6,54), N (7,72).

Par la même suite de réactions que dans le cas de l'exemple 17, et en utilisant les chlorures, bromures ou tosylates de 2-nitro benzyl appropriés, on obtient les quinazolinones correspondantes illustrées par l'exemple suivant :

#### Exemple 18

3-[2-[1-(2H-1-Benzodioxan-2-yl)méthyl-4-pipéridinyl]éthyl]-1,3-dihydro-2H-quinazolin-2-one (Composé N° 18)

Formule 1 (R<sub>1</sub> = A, n = 1, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> = benzo, R<sub>4</sub> = H)

P.F. : 182-4°C (Fumarate)

Analyses élémentaires pour C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>, 1/2 H<sub>2</sub>O

Théor. C (63,15), H (6,39), N (7,89) ; Expl. C (63,01), H (6,42), N (7,93).

#### Méthode C

#### 20 Exemple 19

1-[2-[1-(2H-1-Benzopyran-3-yl)méthyl-4-pipéridinyl]éthyl]-3-phényl-imidazolidin-2-one (Composé N° 19)

Formule 1 (R<sub>1</sub> = B, n = 0, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> = benzo, R<sub>4</sub> = Ph)

*Stade 1 :* 1-[2-(1-Phénylméthyl-4-pipéridinyl)éthyl]-3-phényl-imidazolidin-2-one (5)

25 Dans une suspension agitée, à température ambiante et sous courant d'azote, de 0,75 g (18,7 mmoles) d'hydru de sodium, préalablement lavé à l'éther de pétrole (suspension à 60 % dans l'huile minérale), dans 3mL de diméthylformamide (DMF) anhydre, on introduit goutte à goutte une solution de 2,75 g (17,0 mmoles) de 1-phényl-imidazolidin-2-one dans 5 ml de DMF. Le milieu est abandonné sous agitation pendant 45 mn à température  
30 ambiante, puis on additionne goutte à goutte une solution de 4,04 g (17,0 mmoles) de 1-

(phénylméthyl)-4-(2-chloroéthyl)pipéridine dans 5 ml de DMF. Le milieu est agité pendant 30 mn à température ambiante, puis porté à 100°C pendant 5 h.

Il est ensuite versé avec précaution dans l'eau glacée pour obtenir une précipitation blanche qui est filtrée, lavée 2 fois à l'eau, et séchée sous vide à 50°C. On obtient 5.0 g (81 %)

5 % de cristaux blancs fondant à 110-1°C utilisés directement au stade 2.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1,28-1,98 (M, 9H), 2,82-2,87 (d, 2H), 3,26-3,46 (M, 6H), 3,74-3,82 (t, 2H), 6,96-7,04 (t, 1H), 7,21-7,34 (M, 7H), 7,51-7,55 (d, 2H).

Stade 2 : 1-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]-3-phényl-imidazolidin-2-one (4)

Dans la solution de 3,6 g (10 mmoles) de 1-[2-(1-phénylméthyl-4-pipéridinyl)éthyl]-3-phényl-imidazolidin-2-one dans 50 ml de méthanol, sont introduits

10 successivement 1,1 ml d'HCl 1N et 0,35 g de palladium sur charbon à 10 %. Le milieu est placé sous atmosphère d'hydrogène et sous vive agitation. Après absorption de 224 ml d'hydrogène, le catalyseur est filtré sur papier Whatman et le filtrat évaporé à sec. Le résidu est repris par une solution diluée de soude (0,1N) jusqu'à basicité (pH~12) et extrait

15 au dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau puis à la saumure, séchée au sulfate de sodium anhydre, filtrée et évaporée à sec pour donner 2,5 g (92 %) de cristaux blancs. P.F. : 97-8°C utilisés directement au stade 3.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1,11-1,85 (M, 8H), 2,51-2,63 (td, 2H), 3,01-3,07 (d, 2H), 3,27-3,47 (M, 4H), 3,75-3,83 (t, 2H), 6,96-7,04 (t, 1H), 7,25-7,34 (M, 2H), 7,51-7,56 (d, 2H).

20 Stade 3 : 1-[2-[1-(2H-1-Benzopyran-3-yl)méthyl-4-pipéridinyl]éthyl]-3-phényl-imidazolidin-2-one (Composé N° 19)

Une suspension contenant 0,7 g (2,5 mmoles) de 2-[(4-pipéridinyl)éthyl]-3-phényl-imidazolidin-2-one, 0,35 g (3,3 mmoles) de carbonate de sodium finement broyé et une quantité catalytique d'iodure de potassium dans 5 ml d'acétonitrile est portée au reflux sous

25 agitation pendant environ 1 h. Après refroidissement, on introduit goutte à goutte une solution de 0,8 g (4,4 mmoles) de 3-chlorométhyl-2H-1-benzopyranne (voir G. Mouysset et coll. Eur. J. Med Chem. 1987, 22, 539-44) dans 5mL d'acétonitrile. Le milieu est porté au reflux pendant 3 h puis évaporé à sec. Le résidu solide est repris par le mélange eau-dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau, séchée au sulfate de sodium

30 anhydre, et évaporée pour donner 1,3 g de cristaux jaunes impurs. Ceux-ci sont purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice élué par le mélange dichlorométhane-

méthanol (95/5). On obtient 1,0 g de cristaux jaune clair qui sont recristallisés dans l'éthanol absolu pour donner 0,65 g (59 %) de cristaux blanc cassé qui sont traités par un équivalent d'acide oxalique dans le mélange éther-éthanol absolu. Après filtration et séchage, on obtient 0,65 g de cristaux blancs d'oxalate.

5 Fusion : 200-2°C.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1,47-1,91 (M, 7H), 2,67 (M, 2H), 3,24-3,80 (M, 10H), 4,78 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 6,78-7,35 (M, 7H), 7,55-7,59 (d, 2H), 8,40 (sl, 2H).

Analyses élémentaires pour C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>

Théor. C (66,26), H (6,55), N (8,28) ; Expl. C (66,11), H (6,45), N (7,94).

10 Exemple 19

1-[2-[1-(2,3-Dihydro-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl)méthyl-4-pipéridinyl]éthyl]-3-phényl-imidazolidin-2-one (Composé N° 21)

0,8 g (2,9 mmoles) de 1-[2-(4-pipéridinyl)éthyl]-3-phényl-imidazolidin-2-one (4) précédemment décrite, 0,31 g (2,9 mmoles) de carbonate de sodium finement pulvérisé et  
15 une quantité catalytique d'iodure de potassium sont mis en suspension à température ambiante dans 5 ml d'acétonitrile. On introduit alors goutte à goutte une solution de 0,75 g (2,9 mmoles) de mésylate de 3-hydroxyméthyl-4H-1-benzopyran-4-one (préparé selon G. Mouysset et coll. Eur. J. Med. Chem. 1988, 23, 199-202) dans 5 ml d'acétonitrile et le milieu est porté au reflux pendant 4 h. Après évaporation du solvant, le résidu est repris par  
20 le mélange eau-acétate d'éthyle et la phase organique est lavée à l'eau, puis à la saumure, et séchée au sulfate de sodium anhydre. Elle est ensuite évaporée pour donner 0,8 g d'une huile orange qui est purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice élué par le mélange dichlorométhane-méthanol (98/2). On obtient ainsi 0,35 g (27 %) d'une huile jaune-orangée. Le traitement par l'acide oxalique en milieu éthanol-éther donne 0,30 g  
25 d'oxalate sous la forme de cristaux blancs.

(P.F. : 222-3°C).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1,47 (M, 5H), 1,84-1,89 (M, 2H), 2,64-2,98 (M, 4H), 3,22-3,50 (M, 8H), 3,76-3,84 (t, 2H), 5,01 (m, 1H), 6,2 (sl, 2H), 6,95-7,11 (M, 3H), 7,27-7,35 (t, 2H), 7,55-7,59 (M, 3H), 7,75-7,79 (d, 1H).

30 IR (KBr, C = O : 1694 cm<sup>-1</sup>)

Analyses élémentaires pour C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>

Théor. C (64,23), H (6,35), N (8,03) ; Expl. C (63,97), H (6,32), N (7,90).

Le tableau I ci-après montre quelques exemples de produits synthétisés qui illustrent l'invention sans toutefois en limiter la portée :

5

Comp. N°	R1	n	R2, R3	R4	Sel	Formule brute	P.F (°C)
1	A	1	H	Ph	Base	C <sub>26</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	129-30
2	A	0	H	Ph	Fumarate	C <sub>29</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	155-6
3	A	0	H	CH <sub>2</sub> Ph	Oxalate	C <sub>28</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	147-8
4	A	0	H	H	Oxalate	C <sub>21</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	188-90
5	A	0	H	Me	Oxalate	C <sub>22</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	173-4
6	A	0	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	HCl	C <sub>27</sub> H <sub>36</sub> CIN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	179-80
7	A	0	H	4-F-Ph	Base	C <sub>25</sub> H <sub>30</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	148-50
8	A	0	H	4-OCF <sub>3</sub> -Ph	Base	C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	112-3
9	A	0	H	4-Pyridyl	Oxalate	C <sub>26</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub>	198-200
10	A	0	H	2,6-diOMe-Ph	Base	C <sub>27</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	108-9
11	A	0	H	2,6-diOEt-Ph	Base	C <sub>29</sub> H <sub>39</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	95-6
12	A	0	H	2,6-diMe-Ph	Oxalate	C <sub>29</sub> H <sub>37</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	141-2
13	A	0	H	2,6-diCl-Ph	HCl	C <sub>25</sub> H <sub>30</sub> CIN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	216-8
14	A	0	H	2,6-di <i>i</i> Pr-Ph	Base	C <sub>31</sub> H <sub>43</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	138-40
15	A	0	H	2,4,6-triOMe-Ph	Base	C <sub>28</sub> H <sub>37</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	110-2
16	A	0	Benzo	Et	Oxalate	C <sub>27</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	142-3
17	A	2	Benzo	H	Fumarate	C <sub>29</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	188-90
18	A	1	Benzo	H	Fumarate	C <sub>28</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	182-4
19	B	0	H	Ph	Oxalate	C <sub>28</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	200-2
20	B	0	H	2,4,6-triOMe-Ph	Oxalate	C <sub>31</sub> H <sub>39</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub>	125-35
21	C	0	H	Ph	Oxalate	C <sub>28</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	222-3

A = (1,4-benzodioxan-2-yl)méthyl ;

B = (2H-1-benzopyran-3-yl)méthyl ;

C = (2,3-dihydro-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl)méthyl.

5

### Tableau I

#### 1) Liaisons au récepteur alpha-2 adrénergique.

La mise en évidence de l'activité antagoniste alpha-2 des composés appartenant à la présente invention est faite sur la base des tests de binding sur le récepteur alpha-2 adrénergique en utilisant le 2-méthoxy-idazoxan racémique (RX 821002) tritié comme  
 10 ligand radioactif sélectif de ces récepteurs [méthode de N.J. Mallard et coll. Brit. J. Pharmacol. 102, 221 (1991)].

A titre d'exemples, les valeurs de liaison spécifique sont indiquées dans le tableau II suivant :

Composés de l'exemple	Site $\alpha_2$
	Ligand [ $^3\text{H}$ ]-2-méthoxy Idazoxan IC <sub>50</sub> (nM)
1	1,8
2	2,0
4	3,0
7	1,5
10	3,0
12	1,8
16	5,6
17	4,4
18	5,0
Idazoxan	20,7
Yohimbine	67,3

15

**Tableau II**

Il est ainsi montré que les composés de l'invention selon la formule générale I sont de puissants antagonistes des récepteurs  $\alpha_2$  adrénergiques in vitro et augmentent la libération de noradrénaline au niveau central comme le montre l'étude suivante.

- 5 2) Etude in vivo de la réversion de l'hypothermie induite par le guanabenz.

L'effet noradrénergique central des produits de la présente invention est montré in vivo dans le test de l'hypothermie induite par le guanabenz ( $\alpha_2$  agoniste) chez la souris selon le test décrit par S.C. Dilsaver et coll. dans Pharmacol. Biochem. Behav. 1993, 45, 247-9.

- 10 Les capacités inhibitrices sont exprimées en ED<sub>50</sub> qui représentent les doses produisant une inhibition contre le guanabenz chez 50 % des animaux. Ces valeurs sont obtenues en utilisant la méthode de J.T. Litchfield et F. Wilcoxon (J. Pharmacol. Exp. Ther. 96, 99-113, 1949) et sont calculées seulement lorsque l'inhibition survient chez plus de 60 % des animaux testés.

- 15 Le tableau III ci-après reproduit les valeurs obtenues par voie intrapéritonéale et par voie orale pour les produits de la présente invention :

Composés de l'exemple	Inhibition de l'hypothermie induite par le Guanabenz ED <sub>50</sub> mg/kg	
	ip	po
1	0,08	0,28
2	0,02	0,06
4	0,01	0,04
6	0,1	0,23
13	0,1	0,69
Idazoxan	0,25	0,69
Yohimbine	0,56	1,23



**Tableau III**

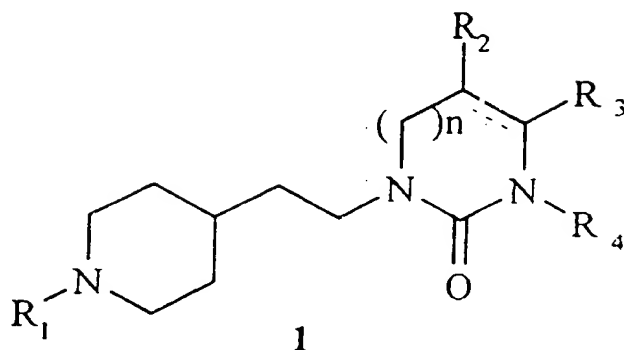
Les composés de l'invention selon la formule générale I sont ainsi montrés comme de puissants agents antagonistes des récepteurs  $\alpha_2$  adrénergiques et provoquent ainsi une libération accrue de noradrénaline. Ils peuvent être utilisés en thérapeutique humaine et  
5 présentent un intérêt pour le traitement des maladies neurodégénératives et leur progression telles que la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Huntington, la paralysie supranucléaire progressive, les troubles cognitifs liés à l'âge, les troubles de l'attention et de la mémorisation, les désordres liés à l'hyperactivité, la maladie de Creutzfeld-Jacob, la maladie de Pick, la sclérose amyotrophique latérale, la myasthénia  
10 gravis, les myopathies et neuropathies périphériques, la neurodégénérescence et les dommages cérébraux dus à des accidents ischémiques centraux, les attaques cérébrales, la dépression, les ischémies myocardiques et les dysfonctionnements sexuels masculins.

La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques comprenant au moins un composé de formule 1 et un excipient approprié.

15 Les compositions pharmaceutiques peuvent être présentées, de façon adaptée, pour l'administration par voie orale, injectable ou parentérale, sous forme de capsules, de gélules, de comprimés ou de préparations injectables à la dose de 0,1 à 200 mg par jour.

REVENDICATIONS

1/ Un composé de formule générale 1 où



dans laquelle  $R_1$  représente un reste 1,4-benzodioxane-2-yl méthyl, (2-H)-benzopyrane-3-yl méthyl, 4-chromanone-2-yl méthyl,

$R_2$  et  $R_3$  représentent soit des atomes d'hydrogène, soit constituent un cycle benzénique fusionné avec le système urée cyclique,

$R_4$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle en  $C_{1-4}$ , un radical aryl, hétéroaryl, aralkyl, éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants tels que des halogènes, ou alkyles ou alkoxy,

$n$  peut prendre les valeurs 0, 1 ou 2,

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

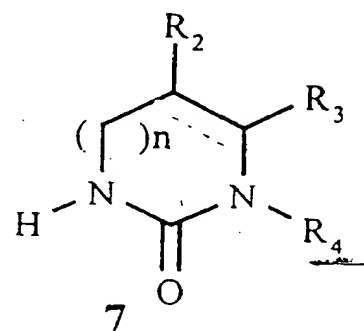
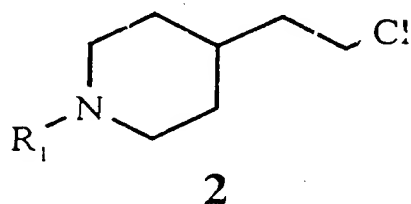
2/ Un composé de formule générale 1 selon la revendication 1, caractérisé en ce que  $R_1$  représente un 1,4 benzodioxanne -2-yl méthyl ou un (2H)-benzopyran3-yl méthyl,  $R_4$  représente un atome d'H, Me, phényl, phényl substitué par des groupements  $OCH_3$ ,  $OC_2H_5$ , Cl, Me.

3/ Un composé de formule générale 1 selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi :

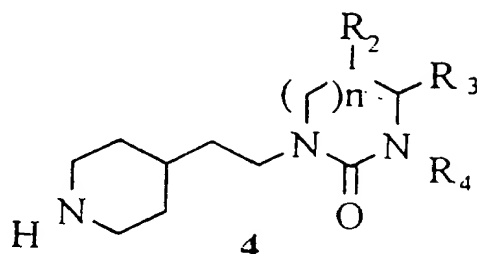
- 1-[2-[1-(1,4-Benzodioxan-2-yl)méthyl-4-pipéridinyl]éthyl]-3-phényl-tétrahydro-pyrimidin-2-one
- 1-[2-[1-(1,4-Benzodioxan-2-yl)méthyl-4-pipéridinyl]éthyl]-3-phényl-imidazolidin-2-one

- 1-[2-[1-(1,4-Benzodioxan-2-yl)méthyl-4-pipéridinyl]éthyl]-3-(phénylméthyl)-imidazolidin-2-one
- 1-[2-[1-(1,4-Benzodioxan-2-yl)méthyl-4-pipéridinyl]éthyl]-imidazolidin-2-one
- 1-[2-[1-(1,4-Benzodioxan-2-yl)méthyl-4-pipéridinyl]éthyl]-3-méthyl-imidazolidin-2-one
- 5     • 1-[2-[1-(1,4-Benzodioxan-2-yl)méthyl-4-pipéridinyl]éthyl]-3-(2-phényl)éthyl-imidazolidin-2-one
- 1-[2-[1-(1,4-Benzodioxan-2-yl)méthyl-4-pipéridinyl]éthyl]-3-(4-fluoro)phényl-imidazolidin-2-one
- 10    • 1-[2-[1-(1,4-Benzodioxan-2-yl)méthyl-4-pipéridinyl]éthyl]-3-(4-pyridyl)-imidazolidin-2-one
- 1-[2-[1-(1,4-Benzodioxan-2-yl)méthyl-4-pipéridinyl]éthyl]-3-(2,6-diméthoxy) phényl-imidazolidin-2-one
- 1-[2-[1-(1,4-Benzodioxan-2-yl)méthyl-4-pipéridinyl]éthyl]-3-(2,6-diéthoxy)phényl-
- 15    imidazolidin-2-one
- 1-[2-[1-(1,4-Benzodioxan-2-yl)méthyl-4-pipéridinyl]éthyl]-3-(2,6-diméthyl)phényl-imidazolidin-2-one
- 1-[2-[1-(1,4-Benzodioxan-2-yl)méthyl-4-pipéridinyl]éthyl]-3-(2,6-dichloro)phényl-imidazolidin-2-one
- 20    • 1-[2-[1-(1,4-Benzodioxan-2-yl)méthyl-4-pipéridinyl]éthyl]-3-(2,4,6-triméthoxy)phényl-imidazolidin-2-one
- 1-[2-[1-(1,4-Benzodioxan-2-yl)méthyl-4-pipéridinyl]éthyl]-3-éthyl-1,3-dihydro-(2H)-benzimidazol-2-one
- 3-[2-[1-(2H-1-Benzodioxan-2-yl)méthyl-4-pipéridinyl]éthyl]-1,3,4,5-tétrahydro-2H-
- 25    1,3-benzodiazépin-2-one
- 3-[2-[1-(2H-1-Benzodioxan-2-yl)méthyl-4-pipéridinyl]éthyl]-1,3-dihydro-2H-quinazolin-2-one
- 1-[2-[1-(2H-1-Benzopyran-3-yl)méthyl-4-pipéridinyl]éthyl]-3-phényl-imidazolidin-2-one.

4/ Procédé de préparation du composé de formule générale 1 selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que l'on fait réagir l'intermédiaire de formule 2 avec un dérivé de formule 7

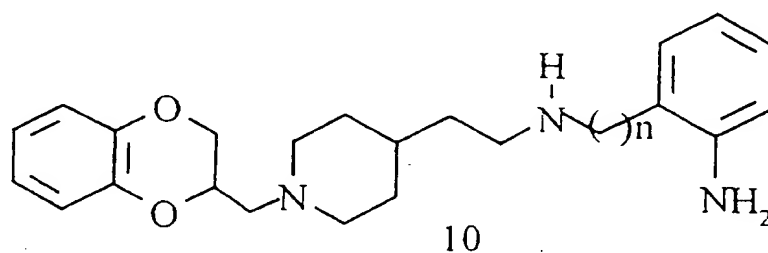


- 5 dans lesquelles  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  et  $n$  sont définis dans l'une des revendications 1 ou 2, ou bien que l'on fait réagir un composé de formule 4



- ou dans laquelle  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  et  $n$  sont définis dans l'une des revendications 1 ou 2, avec un dérivé activé de benzodioxane méthanol ou di H benzopyrane méthanol.

5/ Procédé de préparation du composé de formule générale 1 selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule 10



n étant défini selon l'une des revendications 1 ou 2 avec un groupe carbonylant, comme le phosgène, le carbonate d'éthyle, ou le carbonyl diimidazole.

6/ A titre de médicament, les composés de formule 1 selon l'une des revendications 1 à 3.

5 7/ Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un composé de formule 1 selon l'une des revendications 1 à 3 et un excipient approprié.

8/ Utilisation d'un composé de formule 1 selon l'une des revendications 1 à 3, pour la préparation d'un médicament ayant une action  $\alpha_2$  antagoniste destiné au traitement des maladies neurodégénératives et leur progression comme la maladie de Parkinson, la  
10 maladie d'Alzheimer, la maladie Huntington, la paralysie supranucléaire progressive, les troubles cognitifs liés à l'âge, les troubles de l'attention et de la mémorisation, les désordres liés à l'hyperactivité, la maladie de Creutzfeld-Jacob, la maladie de Pick, la sclérose amyotrophique latérale, la myasthenia gravis, la myopathies et neuropathies périphériques, la neurodégénérescence et les dommages cérébraux dus à des accidents ischémiques  
15 centraux, les attaques cérébrales, la dépression, les ischémies myocardiques et les dysfonctionnements sexuels masculins.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No

PCT/FR 97/00179

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D405/14 A61K31/445 A61K31/50 A61K31/55

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 96 06841 A (KYOWA HAKKO KOGYO CO.) 7 March 1996 see abstract	1-8
A	DE 28 52 945 A (BOEHRINGER INGELHEIM) 26 June 1980 see the whole document	1-8
A	WO 92 15301 A (LUNDBECK) 17 September 1992 see the whole document	1-8
A	EP 0 259 092 A (MERCK) 9 March 1988 see the whole document	1-8
	--- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

\*F\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 April 1997

Date of mailing of the international search report

28.04.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kissler, B

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 97/00179

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHEM. PHARM. BULL. (1990), 38(9), 2467-71 CODEN: CPBTAL;ISSN: 0009-2363, 1990, XP000604961 NOMOTO, YUJI ET AL: "Studies on cardiotonic agents. III. Synthesis of 1-[(6,7-dimethoxy-4-quinazolinyl)-4-piperi diny]-3-substituted 2-imidazolidinone and 2-imidazolidinethione derivatives" see the whole document ---	1-8
A	EP 0 195 667 A (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD., JAPAN) 24 September 1986 see the whole document ---	1-8
A	EP 0 017 411 A (PFIZER LTD., ENGL.;PFIZER CORP.) 15 October 1980 see the whole document -----	1-8

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 97/00179

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9606841 A	07-03-96	AU 3265595 A	22-03-96
		CA 2174854 A	07-03-96
		CN 1134150 A	23-10-96
		EP 0726267 A	14-08-96
		FI 961758 A	24-04-96
		NO 961601 A	22-04-96
		NZ 291506 A	24-03-97
DE 2852945 A	26-06-80	NONE	
WO 9215301 A	17-09-92	NONE	
EP 259092 A	09-03-88	AU 597412 B	31-05-90
		AU 7720587 A	03-03-88
		CA 1288435 A	03-09-91
		DE 3780542 A	27-08-92
		ES 2044944 T	16-01-94
		JP 2582799 B	19-02-97
		JP 63139183 A	10-06-88
		US 4831035 A	16-05-89
		US 4916223 A	10-04-90
		ZA 8706400 A	25-02-88
EP 0195667 A	24-09-86	NONE	
EP 0017411 A	15-10-80	AR 224518 A	15-12-81
		AR 223434 A	14-08-81
		AT 800 T	15-04-82
		AU 518701 B	15-10-81
		AU 5691780 A	02-10-80
		JP 1125238 C	30-11-82
		JP 55130973 A	11-10-80
		JP 57016111 B	02-04-82
		US 4370328 A	25-01-83



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

PCT/FR 97/00179

<b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b> CIB 6    C07D405/14    A61K31/445    A61K31/50    A61K31/55		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
<b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b> Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 6    C07D		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
P, A	WO 96 06841 A (KYOWA HAKKO KOGYO CO.) 7 Mars 1996 voir abrégé	1-8
A	DE 28 52 945 A (BOEHRINGER INGELHEIM) 26 Juin 1980 voir le document en entier	1-8
A	WO 92 15301 A (LUNDBECK) 17 Septembre 1992 voir le document en entier	1-8
A	EP 0 259 092 A (MERCK) 9 Mars 1988 voir le document en entier	1-8
	- / - -	
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents         </div> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe         </div> </div>		
* Catégories spéciales de documents cités:		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent, l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent, l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>"&amp;" document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée  <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">21 Avril 1997</div>		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale  <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">28.04.97</div>
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tél. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé  <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">Kissler, B</div>

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De de Internationale No

PCT/FR 97/00179

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>CHEM. PHARM. BULL. (1990), 38(9), 2467-71            CODEN: CPBTAL;ISSN: 0009-2363,            1990, XP000604961            NOMOTO, YUJI ET AL: "Studies on            cardiotonic agents. III. Synthesis of            1-[(6,7-dimethoxy-4-quinazolinyl)-4-piperi            danyl]-3-substituted 2-imidazolidinone and            2-imidazolidinethione derivatives"            voir le document en entier            ----</p>	1-8
A	<p>EP 0 195 667 A (KYOWA HAKKO KOGYO CO.,            LTD., JAPAN) 24 Septembre 1986            voir le document en entier            ----</p>	1-8
A	<p>EP 0 017 411 A (PFIZER LTD., ENGL.;PFIZER            CORP.) 15 Octobre 1980            voir le document en entier            -----</p>	1-8

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

de Internationale No

PCT/FR 97/00179

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9606841 A	07-03-96	AU 3265595 A	22-03-96
		CA 2174854 A	07-03-96
		CN 1134150 A	23-10-96
		EP 0726267 A	14-08-96
		FI 961758 A	24-04-96
		NO 961601 A	22-04-96
		NZ 291506 A	24-03-97
DE 2852945 A	26-06-80	AUCUN	
WO 9215301 A	17-09-92	AUCUN	
EP 259092 A	09-03-88	AU 597412 B	31-05-90
		AU 7720587 A	03-03-88
		CA 1288435 A	03-09-91
		DE 3780542 A	27-08-92
		ES 2044944 T	16-01-94
		JP 2582799 B	19-02-97
		JP 63139183 A	10-06-88
		US 4831035 A	16-05-89
		US 4916223 A	10-04-90
		ZA 8706400 A	25-02-88
EP 0195667 A	24-09-86	AUCUN	
EP 0017411 A	15-10-80	AR 224518 A	15-12-81
		AR 223434 A	14-08-81
		AT 800 T	15-04-82
		AU 518701 B	15-10-81
		AU 5691780 A	02-10-80
		JP 1125238 C	30-11-82
		JP 55130973 A	11-10-80
		JP 57016111 B	02-04-82
		US 4370328 A	25-01-83

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**